

Einfluß von Propanidid, Methohexital-Na
und Etomidate
auf den Fettstoffwechsel

Karl Johann Kruis

1975

AUS DER ANAESTHESIEABTEILUNG (Prof.Dr.med. A. Doenicke)
DER CHIRURGISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Prof.Dr.med. F. Holle)

Einfluß von Propanidid, Methohexital-Na und Etomidate
auf den Fettstoffwechsel

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Karl Johann Kruis
München
1973

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: .Prof. Dr. A. Doenicke.....

Mitberichterstatter:

Dekan: .Prof. Dr. W. Spann.....

Tag der mündlichen Prüfung: 19.6.1975.....



MEINER LIEBEN MUTTER
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung	Seite 2
II. Material und Methode	
1. Pharmaka	4
a) Propanidid	4
b) Methohexital-Na	5
c) Etomidate	7
2. Versuchspersonen	8
3. Versuchsanordnung	9
4. Versuchsablauf	10
5. Bestimmung der Fettstoffwechselfparameter	11
a) Unveresterte Fettsäuren	11
b) Gesamtcholesterin	11
c) Unverestertes Cholesterin	12
d) Cholesterinester	12
e) Triglyceride	12
f) Lezithin-Cholesterin-Acyl-Transferase	12
III. Ergebnisse	
1. Darstellung der Ergebnisse	14
2. Statistische Auswertung	15
3. Beschreibung und Abbildung der Verlaufskurven	17
a) Unveresterte Fettsäuren	17
b) Cholesterinfraktionen	19
c) Triglyceride	23
d) Lezithin-Cholesterin-Acyl-Transferase	23
IV. Diskussion	
1. Unveresterte Fettsäuren	26
2. Triglyceride	27
3. Cholesterinfraktionen	28
4. Lezithin-Cholesterin-Acyl-Transferase	30
V. Zusammenfassung	34
VI. Statistischer Anhang	35
VII. Tabellen der Ergebnisse	37
VIII. Literaturverzeichnis	58

I. Einleitung

Für den Anästhesisten hat die Frage, wie ein Narkotikum auf die normalen Stoffwechselvorgänge wirkt und wie dessen Abbau im Organismus vor sich geht, nicht nur theoretische Bedeutung. Sie stellt sich ihm vor allem bei Patienten mit Stoffwechselstörungen und darüberhinaus allgemein bei der Aufklärung, der durch die angewandten Stoffe verursachten Störung und Beeinträchtigung der Organe und ihrer Funktionen.

Zunächst glaubte man, daß sich die Wirkung eines Narkotikums auf die Nervenzelle beschränke. Man untersuchte hauptsächlich den cerebralen Stoffwechsel (Permeabilität der Zellmembran, Sauerstoffverbrauch). Mit der Erkenntnis, daß verschiedene Narkotika (insbesondere Barbiturate) in den arzneimittelabbauenden Mikrosomen der Leberzellen metabolisiert werden, gewannen Stoffwechseluntersuchungen, die im Zusammenhang mit den in der Leber lokalisierten biochemischen Funktionen stehen, an Bedeutung. Dabei traten Untersuchungen der Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels und in zunehmendem Maße des Fettstoffwechsels in den Vordergrund. Neuerdings erschienen verschiedene Arbeiten über den Fettstoffwechsel unter Narkose. (1,4,7,24,29,30)

Außerdem zeigten morphologische Untersuchungen der isolierten Hundeleber unter Bedingungen adäquater künstlicher Blutzirkulation, daß die Gewebsschnitte nach dem Barbiturat Hexenal Fettinfiltrationen aufwiesen und nach dem Barbiturat Thiopentalnatrium erhebliche pathomorphologische Leberveränderungen (Farbveränderungen, Maculosis, diffuse Verfettung, proliferierte Kupffersche Zellen, Nekrose u. a.) zu beobachten waren, während nach Propanidid die Gewebsschnitte das gleiche Bild wie die Kontrollen ergaben. (17) Jedoch führte auch die Anwendung von Propanidid nach einer Untersuchung von Britton E.R.; Rodriguez E; Ahumada Fr. M. an der Ratte (100mg/kg) zu vermehrter Lipideinlagerung der Hepatocyten. (3)

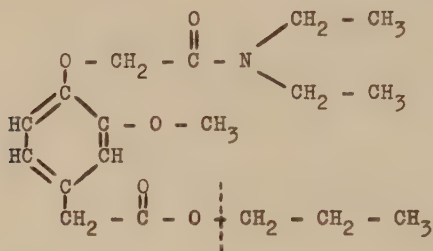
In dieser Arbeit soll das Verhalten der Plasmaspiegel der Cholesterinfraktionen, der unveresterten Fettsäuren, der Triglyceride und die Aktivität der Serum-Lezithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) nach Propanidid (Epontol^R), Methohexital-Natrium (Brevimytal^R Natrium) und Etomidate (noch nicht im Handel) untersucht und verglichen werden.

II. Material und Methode

1. Pharmaka

a) Propanidid:

Propanidid enthält als Wirkstoff den 3-Methoxy-4-(N,N-diäthylcarbamoyl-methoxy)-Phenyllessigsäure-propylester (Summenformel: $C_{18}H_{27}NO_5$) mit folgender Konstitutionsformel:



Es stellt ein in Wasser schwer lösliches, schwach gelbliches Öl vom $Kp_{0,7}$ 210 - 212°C dar. Das Molekulargewicht beträgt 337,4. Gelöst wird der Wirkstoff durch Zusatz von 16 % des Lösungsvermittlers ORPE = Mizellophor (nicht ionogene oberflächenaktive Substanz). Diese kolloidale Lösung läßt sich mit Wasser oder physiologischer Natriumchloridlösung beliebig verdünnen und kann auf Körpertemperatur erwärmt werden, da ihr Trübungspunkt oberhalb 50°C liegt. In der Klinik wird die injektionsfertige Lösung Epontol^R gewöhnlich als 5 %ige oder 2,5 %ige verabfolgt, wobei die Dosierung bei 3-7 mg/kg Körpergewicht liegt.

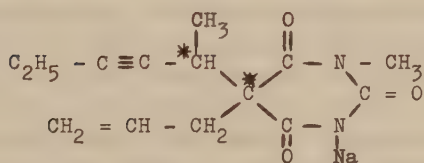
Der Abbau des Propanidid erfolgt enzymatisch. Hieran sind vorallem Esterasen der Leber und in geringem Maße des Blutplasmas beteiligt, die zum Teil in die Gruppe der Pseudocholinesterasen gehören. Obwohl ver-

schiedene Enzyme bei der hydrolytischen Spaltung des Propanidid mitwirken, entsteht immer das gleiche Ausscheidungsprodukt, die 3 - Methoxy -4- (N,N-diäthyl-carbamoyl-methoxy) - Phenylelessigsäure (MDP). Diese ist ungiftig, narkotisch unwirksam und wird in kurzer Zeit über die Nieren ausgeschieden. Nach einer Stunde erscheint etwa 70 % der angewandten Dosis Propanidid als MDP im Urin, nach sechs Stunden 93 %. (20,21)

b) Methohexital-Natrium:

Methohexital-Na ist das Natriumsalz der α -dl-1-Methyl-5-allyl-5-(1-methylpentinyl-2)-barbitursäure. Es unterscheidet sich chemisch von anderen Narkotika aus der Gruppe der Barbiturate durch das Fehlen von Schwefel im Molekül und durch zwei ungesättigte Substituenten (ein Olefin und ein Acetylenderivat in 5-Stellung).

Konstitutionsformel:



(* = asymmetrische Zentren)

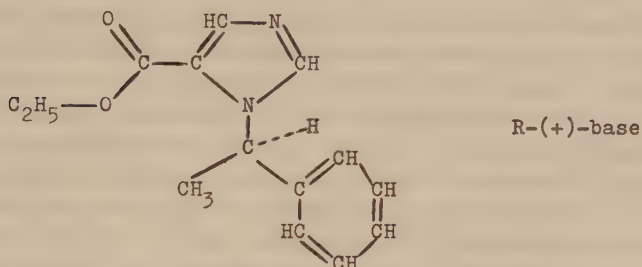
Der pH - Wert der wäßrigen Lösung liegt, wie auch bei den Natriumsalzen anderer Barbiturate, etwa bei 11 . Die Barbitursäure selbst ist schwach sauer und nur wenig wasserlöslich. Das bevorzugte Lösungsmittel bei der i.v. Applikation von Methohexital-Na ist Aqua dest. pro inj., es kann aber auch 5 %ige Glukoselösung oder physiologische

Kochsalzlösung verwendet werden. In der Klinik wird Methohexital-Na zur Narkoseeinleitung in 1 %iger (10 mg/ml) Lösung appliziert, wobei die Dosis hier etwa 1,5 mg/kg Körpergewicht beträgt.

Die Beendigung einer Narkose mit Methohexital-Na hängt von der Aufnahme des Stoffes in jene Organe ab, die eine gute Durchblutung aufweisen. Das Muster der Verteilung gleicht dem nach Thiopental (Price 1960), d.h. während der ersten Phase (nach 1 min.) werden 55 % des Narkotikums von gut durchbluteten Eingeweiden (Herz, Niere, Leber, Splanchnicusgebiet und ZNS) aufgenommen; in der zweiten Phase verteilt es sich in Muskulatur und Haut (nach 30 min sind 5 % der applizierten Dosis im ZNS, 18 % im Fettgewebe und 75 % in Muskulatur und Haut); während der dritten Phase kommt es zu einem Konzentrationsanstieg im Fettgewebe. Nach Methohexital-Na ist vermutlich die Konzentration im Fettgewebe geringer als nach Thiopental. Brand (1963) fand nach Applikation von 1,9 g Methohexital-Na nach 1 Std. bzw. 2 Std. im subkutanen Fettgewebe 26 mg/kg bzw. 51 mg/kg Methohexital-Na, Sunshine dagegen nach Injektion von 2 mg/kg Körpergewicht nach 3 Stunden nur 0,6 mg/kg. Weniger als 1 % der verabreichten Medikamentendosis wurde von ihm in Gallensaft und Urin gefunden. Es muß daher angenommen werden, daß das Pharmakon in Metabolite umgewandelt wird, die über die Nieren ausgeschieden werden. Barbiturate werden durch mikrosomale Enzyme der Leber (Desulfurierung, Demethylierung und Oxydation) abgebaut. Das führt zu einer Belastung der Leber und zu einer Beeinträchtigung ihrer Funktion. Bei Anwendung von Methohexital-Na ergaben sich Hinweise für das Vorliegen von zwei oder mehr Stoffwechselprodukten im Urin, die jedoch nicht einwandfrei identifiziert werden konnten. (28,31)

c) Etomidate:

Etomidate (R 16659) ist das rechtsdrehende Stereoisomer von R 7405 hydrochloride (Godefroi et al. 1965) in Form der freien Base R-(+)-ethyl-1-(α -methyl-benzyl) imidazole-5-carboxylate (Summenformel $C_{14}H_{16}N_2O_2$) mit folgender Konstitutionsformel:



Das Molekulargewicht beträgt 244,28. Etomidate ist ein weißes bis gelbliches, kristallines oder amorphes Pulver mit einem Schmelzpunkt von 65 - 70°C. In Wasser ist es nicht löslich, jedoch in verdünnten anorganischen und organischen Säuren ($pH \leq 3$) und in Propylenglykol; sehr gut löst es sich in Alkohol und Chloroform.

Bei den ersten Injektionen am Menschen konnte neben einer starken Venenreizung, die sich auf das Lösungsmittel Citronensäure zurückführen ließ, eine gute Verträglichkeit für sämtliche Organfunktionen festgestellt werden. Die Venenreizung durch die Injektion wurde über die Umstellung zu einer wässrigen Lösung (phosphatgepuffert) beseitigt, der pH-Wert liegt etwa bei 3,7 und in dieser Form wurde das Hypnotikum in einer Dosierung von 0,2 mg/kg Körpergewicht in 60 Sekunden injiziert.

Da erst eine Arbeit (15), die sich mit tierexperimentellen Untersuchungen (Ratten) befaßt, erschien, war

noch nichts über den Abbau von Etomidate zu erfahren. Jedoch wird es vermutlich als Ester durch Esterasen gespalten.

2. Versuchspersonen

Für den Versuch stellten sich 12 freiwillige, männliche Probanden im Alter von 21 - 28 Jahren (Durchschnittsalter 23,9 Jahre) zur Verfügung. Dabei handelte es sich zumeist um Medizinstudenten, die für den Versuch bezahlt wurden. Voraussetzung war, daß der Proband unter keinerlei Medikation stand und gesund war. Bei jedem Proband wurde im Abstand von ca. 2 Wochen mit einer der drei Substanzen je eine Narkose nach einem bestimmten Schlüssel vorgenommen. Da Versuchsperson Nr.5 sich beim 3. Versuch (Propanidid) weigerte, wurde ein 13. Proband mit gleichem Schlüssel hinzugenommen. Die Daten von Versuchsperson Nr.5 -soweit vorhanden- wurden nur in die Berechnung der mittleren Prozentwerte einbezogen. Sie wurden bei der Darstellung der Verlaufskurven und bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Das mittlere Gewicht der Probanden lag bei 75,6 kg (59-100 kg).

3. Versuchsanordnung

Die Untersuchungen wurden in Form einer Doppelblindstudie angesetzt. Weder der injizierende Anästhesist, noch die Untersucher, noch einer der Probanden wußten, in welcher Reihenfolge die Präparate verabreicht wurden. Damit wollte man einen möglichst objektiven Vergleich zwischen den drei Pharmaka erzielen. Da bei den anderen durchgeführten Untersuchungen (siehe unten) teilweise auch subjektive Angaben der Probanden berücksichtigt wurden, war eine Doppelblindstudie nötig (für die Untersuchungen der Fettstoffwechselparameter allein, hätte ein Blindversuch genügt). Die Reihenfolge der verabreichten Narkotika wurde nach einem Code vom Versuchsleiter bestimmt, der die entsprechende Lösung der zu applizierenden Substanz herstellte und die Injektionsspritze in der Weise verklebte, daß die Farbe der Lösung nicht erkennbar war. Die Dosisangabe richtete sich nach kg Körpergewicht, die Injektionsspritze wurde immer bis zu 20 ml mit Aqua bidest. aufgefüllt. Nachdem die gesamte Versuchsreihe abgeschlossen war und die einzelnen Untersucher die Ergebnisse ihrer Bestimmungen vorweisen konnten, wurde der Schlüssel für die Narkosen bekannt gegeben.

Folgende Untersuchungen bzw. Bestimmungen wurden durchgeführt:

1. EKG, Blutdruck, Herzschall, Carotispuls
2. EEG (12 kanälig)
3. Blutzucker, Serumcholinesterase
4. Fettstoffwechsel (Cholesterinfraktionen, unverest. Fettsäuren, Triglyceride, LCAT)
5. Blutgase mit Sauerstoffsättigung

Die äußeren Bedingungen wurden an allen Versuchstagen möglichst gleich gehalten. Der warme Raum war künstlich beleuchtet, das Fenster verhängt, die anwesenden Personen waren stets dieselben und sie verhielten sich möglichst ruhig.

4. Versuchsablauf

Mit den Vorbereitungen wurde ca. um 7.45 Uhr begonnen. Der Proband mußte nüchtern sein und mindestens sechs Stunden geschlafen haben. Am linken Oberarm wurde eine Blutdruckmanschette angelegt, in eine Unterarmvene des anderen Armes eine Braunüle zur Injektion des Narkotikums und zur Abnahme des venösen Blutes (mit diesem Blut wurden die Bestimmungen der Fettstoffwechselfparameter vorgenommen) eingeführt. Nach Infiltration des Unterhautfettgewebes mit Xylocain 1 % (1-2 ml) erfolgte dann entweder die Punktion der A. brachialis oder der A. femoralis zur Gewinnung des arteriellen Blutes für die Blutgasbestimmungen. Das EEG und EKG wurde vorbereitet, die Elektroden und die Manschette für die Carotispulsschreibung angelegt und das Gerät zur Registrierung des Herzschalls an der Brustwand befestigt.

Nach diesen Vorbereitungen wurden gegen 8.30 Uhr die Leerwerte (diese entsprechen in den Abbildungen den Werten zur Zeit 0) abgenommen. Das gewonnene Blut wurde in vorbereitete Gläser, die sich in Eiswasser befanden, gefüllt.

Nach Abnahme der Leerwerte wurde den Probanden 0,5 mg Atropin intravenös verabreicht. Genau 15 Minuten später injizierte ein Anästhesist das Narkotikum, das nach einem für die beteiligten Untersucher unbekannten Schlüssel vom Versuchsleiter vorbereitet worden war. Die Injektionsdauer betrug eine Minute.

Injiziert wurden:

Propanidid	5,0 mg/kg Körpergewicht in 60 sec
Methohexital-Na	1,5 mg/kg Körpergewicht in 60 sec
Etomidate	0,15mg/kg Körpergewicht in 60 sec

Weitere Blutproben für die Bestimmung der Fettstoffwechselfparameter wurden 3, 6, 10, 20, 30, 60 und 120 Minuten (siehe Darstellung der Ergebnisse) post injektionem entnommen.

5. Bestimmung der Fettstoffwechselfparameter

Das für die Bestimmungen benötigte Serum wurde, noch während der Versuch lief, durch Zentrifugieren des Vollblutes in der Kühlzentrifuge gewonnen (ca. 3600 U/min, 4°C). Ein Teil hiervon wurde für die Bestimmung der unverest. Fettsäuren bis zum Ende des Versuchs (nach 120 min) in den Kühlschrank gestellt, während der Rest bei -25°C aufbewahrt wurde.

a) Unveresterte Fettsäuren

Unmittelbar anschließend an den Versuch wurden die unverest. Fettsäuren nach der Methode von Duncombe (5) und Howorth (14) bestimmt. Diese Bestimmung erfolgte photometrisch (Photometer der Fa. Eppendorf) mit Reagenzien der Biochemica - Test - Combination (Best.Nr. 15997) der Fa. Boehringer.

Für die folgenden Bestimmungen wurde Serum verwendet, das mehrere Tage bei -25°C aufbewahrt worden war. Es wurden jeweils Seren von vier aufeinanderfolgenden Versuchstagen aufgetaut und für die folgenden Bestimmungen weiterverarbeitet.

b) Gesamtcholesterin

Das Gesamtcholesterin wurde nach der Methode von Zak (32) modifiziert nach Antonis (2) bestimmt. Nach Abtrennung der Proteine mit Isopropanol, wird der Lipidextrakt durch Ausschütteln mit Kieselgel, Fullererde und Cu SO_4 aufbereitet. Dann erfolgt eine Farbreaktion mit Fe Cl_3 in saurem Milieu. Das Verfahren ist automatisiert (Technicon AA I) und läuft parallel mit der Bestimmung der Triglyceride. Es wurde im Autoanalyserprogramm des Zentral-labors der Univ. Poliklinik München durchgeführt.

c) Unverestertes Cholesterin

Aus dem, für die Bestimmung des Gesamtcholesterins gereinigten Lipidextrakt, wird das freie Cholesterin mit Digitonin-Lösung (Boehringer Best.Nr. 15906) gefällt, mit Aceton erneut gereinigt und mit Reagenzien der Boehringer - Biochemica Testkombination "Cholesterin" (Best.Nr. 15949) bestimmt.

d) Cholesterinester

Die Plasmakonzentration der Cholesterinester errechnet sich aus der Differenz von Gesamt- und freiem Cholesterin.

e) Triglyceride

Die Triglyceride wurden parallel mit dem Gesamtcholesterin aus dem gleichen Ansatz nach der Methode von Kessler und Lederer (16) bestimmt. Sie werden mit KOH verseift, das freigesetzte Glycerin wird mit Perjodat zu Formaldehyd gespalten. Dieses wird mit Acetylaceton zu einem photometrisch meßbaren, gelben Farbstoff angesetzt (automatisiert; Durchführung: Zentrallabor Univers. Poliklinik München).

f) Lecithin - Cholesterin - Acyl - Transferase (LCAT)

Die Aktivität der Serum - LCAT wurde bestimmt in Anlehnung an Glomset (12), nach einer Modifikation von Eberhagen und Teutsch (6). Hierbei wird die Enzymaktivität durch den Umsatz von ^{14}C -markiertem Cholesterin gemessen. Folgender Ansatz wird 3 Std. bei 37°C inkubiert: 0,5 ml Serum, 1,0 ml Tris-HCL-Puffer (0,2 mol; pH 7,5), 1,0 ml Glutathionlösung (0,5 mMol) und 0,1 ml ^{14}C -Haemaccel (1 ml Stammlösung = ^{14}C -Cholesterin in Äthanol werden mit 20 ml Haemaccel mit dem Magnetrührer ca 1 Std. gemischt und das Äthanol abdestilliert). Dann erfolgte die Fällung der Serumproteine mit 20 ml Isopropanol (+ 0,2 g Cholesterin / 1000 ml). Am folgenden Tag wurden nach dem Abzentrifugieren aus dem klaren Überstand 2,0 ml in ein Zählglas zur Bestimmung der Aktivität des Gesamtcholesterins pipettiert und

2,0 ml mit 1,0 ml Digitonin-Lösung (Boehringer) versetzt (Ausfällen des freien Cholesterins). Dann wurden nach scharfem Zentrifugieren hiervon ebenfalls 2,0 ml des Überstandes zur Bestimmung der Cholesterinester in ein Zählglas pipettiert. Diese Proben wurden über Nacht bei 80°C getrocknet und am nächsten Morgen in 10 ml Toluol-szintillator-Flüssigkeit gelöst. Anschließend wurde die Aktivität im Tricarb. Szintillator (Packard) gemessen und die Impulszahl in mU umgerechnet.

III. Ergebnisse

1. Darstellung der Ergebnisse

Bei der Verlaufsdarstellung wurden zur Erzielung besserer Übersicht und Reduktion der breiten physiologischen Streuung zwischen den Ausgangswerten verschiedener Individuen Differenzwerte angegeben, d.h. die dargestellten Werte beziehen sich auf den relativen Anfangswert Null. Unterschiede in den Ausgangswerten wurden durch Differenzbildung mit den Folgewerten (Werte nach 3,6,10,20,30,60,120 min minus Leerwert) in bestimmtem Maße ausgeglichen. Aus diesen Differenzwerten wurden die Mittelwerte ($n = 12$) für die einzelnen Zeitpunkte errechnet. Nach Jesdinsky und Horbach (13) werden durch Quotientenbildung -Prozentangabe- die zur Darstellung verwendeten zeitlichen Verlaufskurven verformt. Im Anhang II werden zusätzlich noch die mittleren Prozentwerte (Angabe als Prozent des jeweiligen Ausgangswertes) zum Vergleich angegeben. Ferner sind in diesem Anhang die absoluten Meßwerte in Tabellen zusammengestellt. Das Fehlen bestimmter Einzelwerte (in den Tabellen stehen an diesen Stellen eingeklammerte Werte - Berechnung siehe statistischer Anhang) war unabhängig vom jeweiligen Präparat; vielmehr lag zu den betreffenden Zeitpunkten kein Material für die Bestimmungen vor (Gründe: verstopfte Kanüle, Zerspringen des Zentrifugenglases u.a.m.).

2. Statistische Auswertung

Bei der statistischen Auswertung wurden zwei Fragen gestellt:

1. Besteht eine unterschiedliche Wirkung der drei Narkotika zu einem bestimmten Zeitpunkt hinsichtlich der untersuchten Fettstoffwechselfparameter?
2. Tritt eine signifikante Konzentrationsänderung (bezogen auf den Ausgangswert) der untersuchten Fettstoffwechselfparameter bei den drei getesteten Pharmaka zu einem bestimmten Zeitpunkt auf?

Zur Untersuchung der ersten Frage wurde der Friedman-Test zum Vergleich mehrerer verbundener Stichproben (siehe statistischer Anhang) für die 3 Minuten- und für die 30 Minuten-Werte durchgeführt. Dabei versteht man unter "verbundenen Stichproben" in diesem Falle folgende Versuchsanordnung: Die Werte von 12 Individuen (Stichproben), von denen jedes jeweils unter drei Narkotika stand, werden unter diesen drei Versuchsbedingungen zu einem bestimmten Zeitpunkt verglichen. Für die Wahl der Zeitpunkte waren folgende Überlegungen entscheidend: Es sollte ein unterschiedliches Verhalten der untersuchten Daten zum frühesten Zeitpunkt (nach 3 min) erfaßt werden, da möglicherweise die folgenden Meßwerte durch diesen beeinflußt waren. Aus den Verlaufskurven konnte man ersehen, daß nach 30 min keine entscheidenden Änderungen mehr eintraten und die Werte sich teilweise wieder dem Ausgangspunkt näherten. Jedoch wurde auch bei verschiedenen anderen Zeitpunkten (außer bei 3 und 30 Minuten) geprüft, ob ein unterschiedlicher Effekt der drei Narkotika auf die Fettstoffwechselfparameter bestand. Dabei spielten die Verlaufskurven und die unterschiedlichen Umsatzraten der untersuchten Parameter (unverest. Fettsäuren besitzen den größten Umsatz aller Serumfette; das Cholesterin dagegen hat nur einen quantitativ bescheidenen "turn over") eine Rolle.

Zur Untersuchung der zweiten Frage wurde der Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben (siehe statist. Anhang) durchgeführt. Verbunden bedeutet hier, daß die Ausgangswerte

von 12 Individuen (Stichproben) mit den Werten (der gleichen Individuen) zu einem bestimmten Zeitpunkt post injectionem unter einem Narkotikum verglichen werden. Für die Wahl der Zeitpunkte waren die genannten Überlegungen entscheidend.

Die Cholesterinester wurden nicht statistisch ausgewertet, da sie lediglich aus zwei anderen untersuchten Größen, dem Gesamtcholesterin und dem unverest. Cholesterin durch Subtraktion berechnet wurden.

Bei der statistischen Prüfung, der im Autoanalyser bestimmten Größen (Gesamtcholesterin und Triglyceride) traten häufig gleiche Werte an aufeinanderfolgenden Zeitpunkten auf, da die Werte nur auf 5 mg % genau bestimmt wurden. Dadurch verlieren die Tests an Schärfe, d.h. ein statistischer Test wird durch Werte beeinflusst, bei denen die Chance geringer ist, daß ein signifikanter Unterschied festgestellt wird, wenn er tatsächlich besteht. Bei allen statistischen Tests wurde eine Signifikanzstufe von 0,05 zugrunde gelegt (5 % Irrtumswahrscheinlichkeit).

Die Berechnung der Tests erfolgte auf den Anlagen und mit freundlicher Unterstützung der Angehörigen des Institutes für Med. Datenverarbeitung der GSF. (Leiter: Prof.Dr.med. H.-J. Lange)

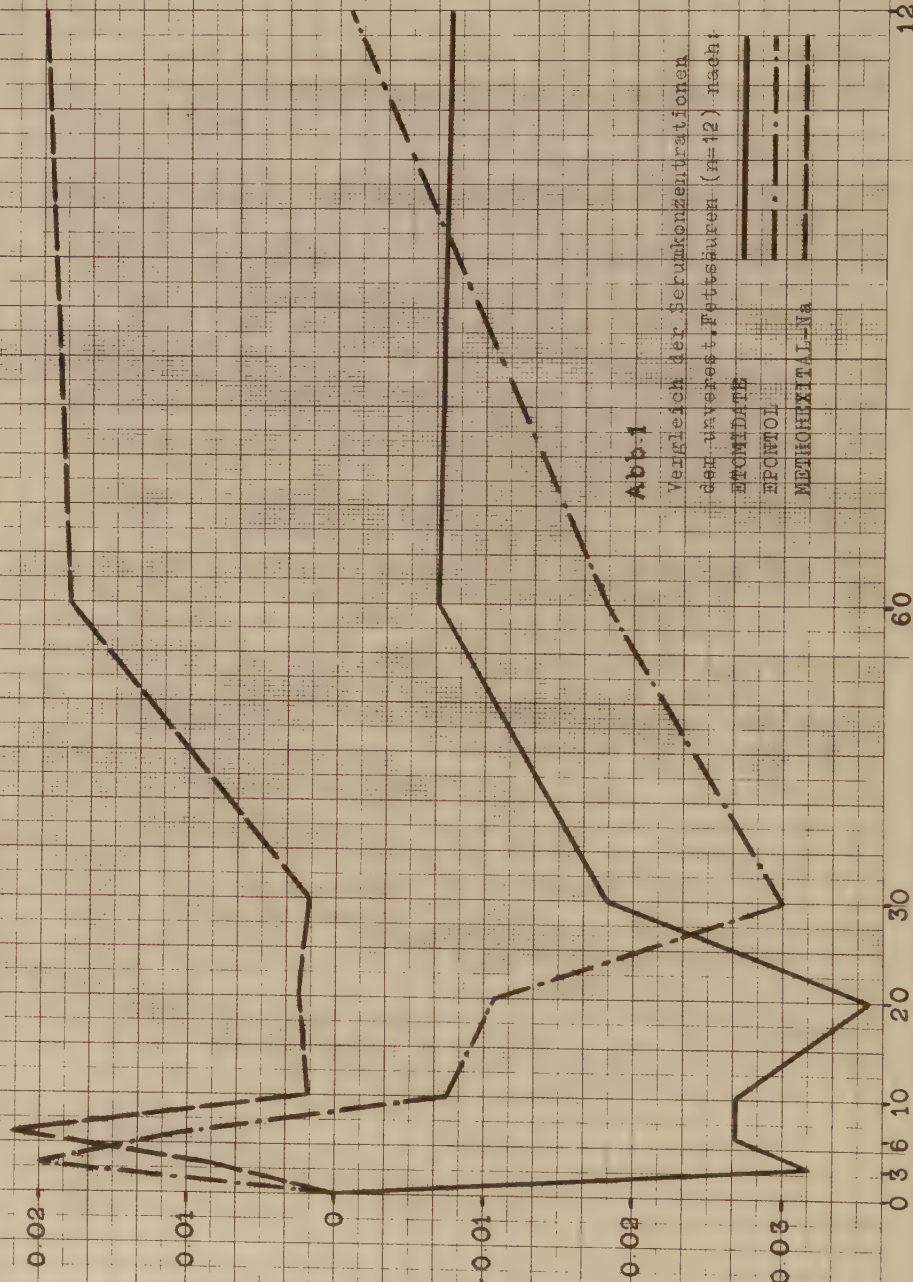
3. Beschreibung und Abbildung der Verlaufskurven

a) Unverest. Fettsäuren (Abb.1):

Die unverest. Fettsäuren verhalten sich uncharakteristisch. Es ist festzuhalten, daß sich nach 60 min die Werte unter allen drei Narkotika nur noch geringfügig ändern.

Mit den durchgeführten statistischen Tests konnten weder Unterschiede zwischen den drei Narkotika zu den genannten Zeitpunkten festgestellt werden, noch konnten signifikante Konzentrationsänderungen, bezogen auf die Ausgangswerte, nachgewiesen werden.

unverest. Fettsäuren (mVal/1000ml) Differenzwerte



b) Cholesterinfraktionen:

Die Gesamtcholesterine (Abb.2a) verhalten sich unter allen drei Narkotika ähnlich. Der anfängliche Konzentrationsabfall ist bei Epontol am ausgeprägtesten. Jedoch sind die Werte nach 10 min nicht signifikant vom Leerwert unterschiedlich; ebenso die Werte nach 3 und 10 min unter Etomidate. Ab der 30. min steigen die Werte parallel unter allen drei Narkotika an. Die Werte unter Methohexital-Na nach 120 min unterscheiden sich jedoch nicht signifikant von den Ausgangswerten.

Das unverest. Cholesterin (Abb.2b) sinkt nach allen drei Narkotika zunächst ab. Dabei unterscheiden sich die Werte nach 3 min unter Etomidate, sowie nach 3 und 30 min unter Methohexital-Na signifikant vom Ausgangswert. Von der 30. bis zur 120. min steigen die Werte unter Epontol und Etomidate wieder etwa bis zum Ausgangswert, während sie unter Methohexital-Na nur gering ansteigen.

Mit Hilfe des Friedman-Tests konnten weder beim Gesamtcholesterin noch beim unverest. Cholesterin signifikante Unterschiede festgestellt werden, d.h. zu den getesteten Zeitpunkten war keine signifikant unterschiedliche Wirkung der drei Narkotika nachzuweisen.

Die Cholesterinester (Gesamtcholesterin minus unverest. Cholesterin) wurden nicht statistisch ausgewertet (Abb.2c).

Abb. 2a

Vergleich der Serumkonzentrationen
des Gesamtholesterins (n=12) nach:

ETONIDATE

EPONTOL

METHOXYL I-Na

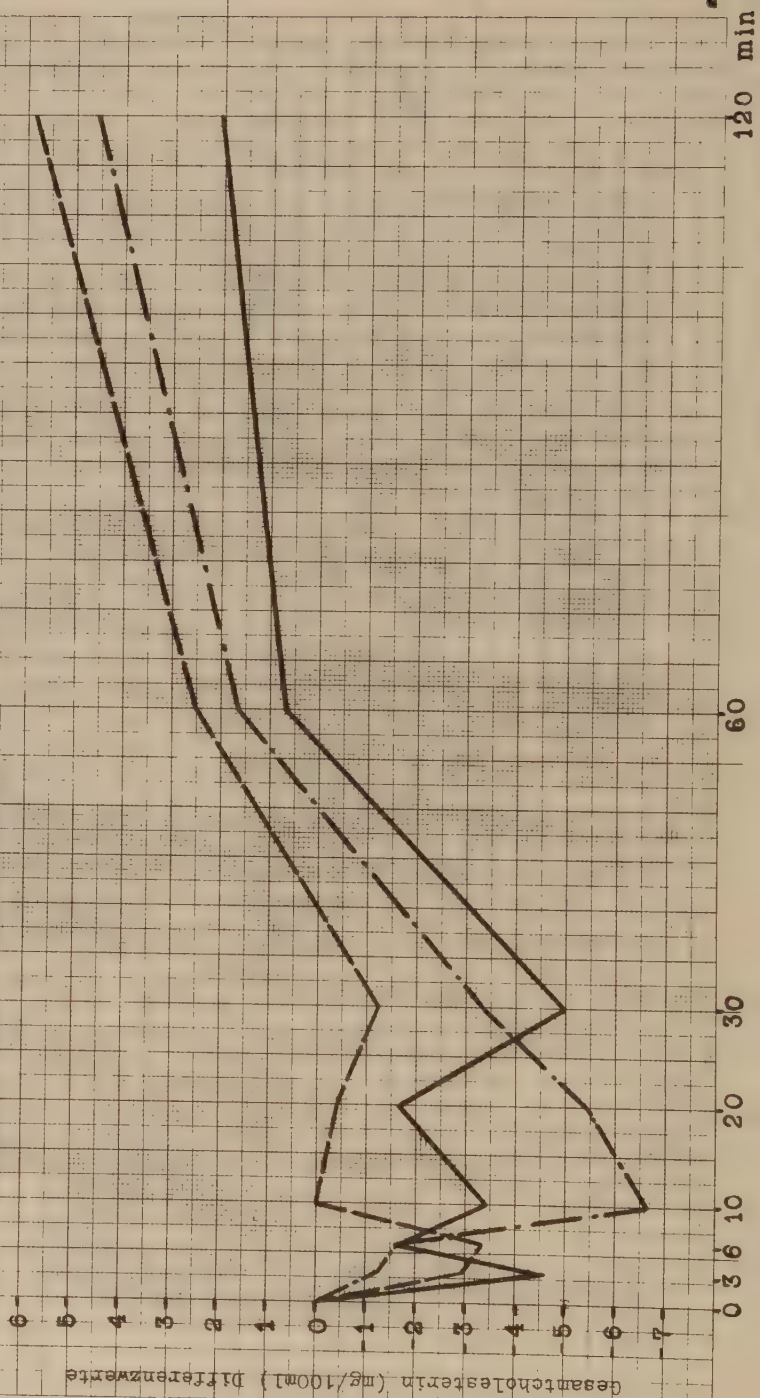


Abb. 2b

Vergleich der Serumkonzentrationen
des freien Cholesterins (n=12) nach:

ETOMIDATE

EPONOL

METHOXYFAL-NA

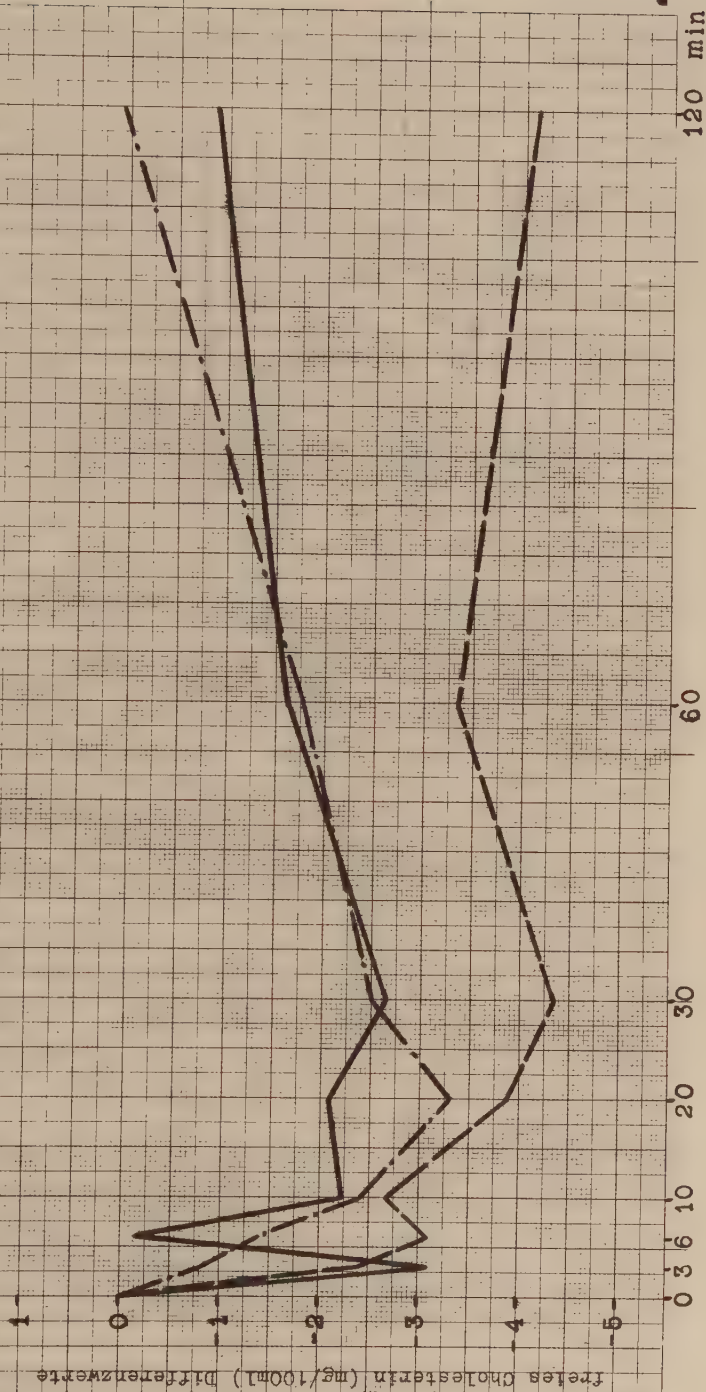


Abb. 2c

Vergleich der Serumkonzentrationen
der Cholesterinester (n=12) nach:

ETONIDATE

EPONTOL

METHOHEXITAL-1a

Cholesterinester (mg/100ml) Differenzwerte

0 1 2 3 4 5

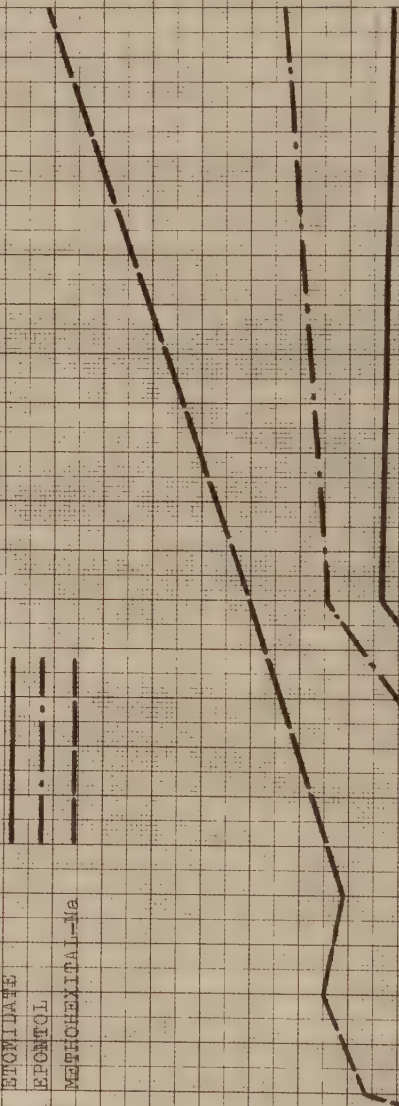
30

60

120 min

Din A 4 210x297 mm

Modell W. Gerns



c) Triglyceride (Abb.3):

Die Triglyceride verhalten sich unter allen drei Narkotika etwa ähnlich. Es kommt zu einem anfänglichen Konzentrationsabfall um ca. 9 mg% (bei Methohexital nach 3 min, bei Epontol nach 10 min und bei Etomidate nach 30 min). Dann erfolgt wieder ein allmählicher Konzentrationsanstieg.

Es konnte weder mit dem Friedman-Test eine signifikant unterschiedliche Wirkung der drei Narkotika festgestellt werden, noch unterschieden sich die Werte eines Narkotikums signifikant vom Ausgangswert.

d) Lezithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (Abb.4):

Während die Werte unter Etomidate und Methohexital-Na sich nur gering vom Ausgangswert unterscheiden, ist die Kurve von Epontol deutlich abgesetzt.

Sowohl bei 20 min als auch bei 120 min sind die Werte unter den drei Narkotika signifikant voneinander unterschieden, und zwar ist dieser Unterschied auf das unterschiedliche Verhalten von Epontol gegenüber Etomidate zurückzuführen (siehe statistischer Anhang: Vergleiche nach Wilcoxon und Wilcox). Bereits nach 3 min erreicht die Enzymaktivität unter Epontol den niedrigsten Wert. Sie steigt bis zur 120. min nicht wesentlich an. Die Werte nach 3, 20 und 120 min unter Epontol unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert.

Abb. 3

Vergleich der Serumkonzentrationen
der Triglyceride ($n=12$) nach:

ETONILDAT[®]

KLONTOL

METHOHEXITAL-Na

Triglyceride (mg/100ml) Differenzwerte

120 min

60

30

20

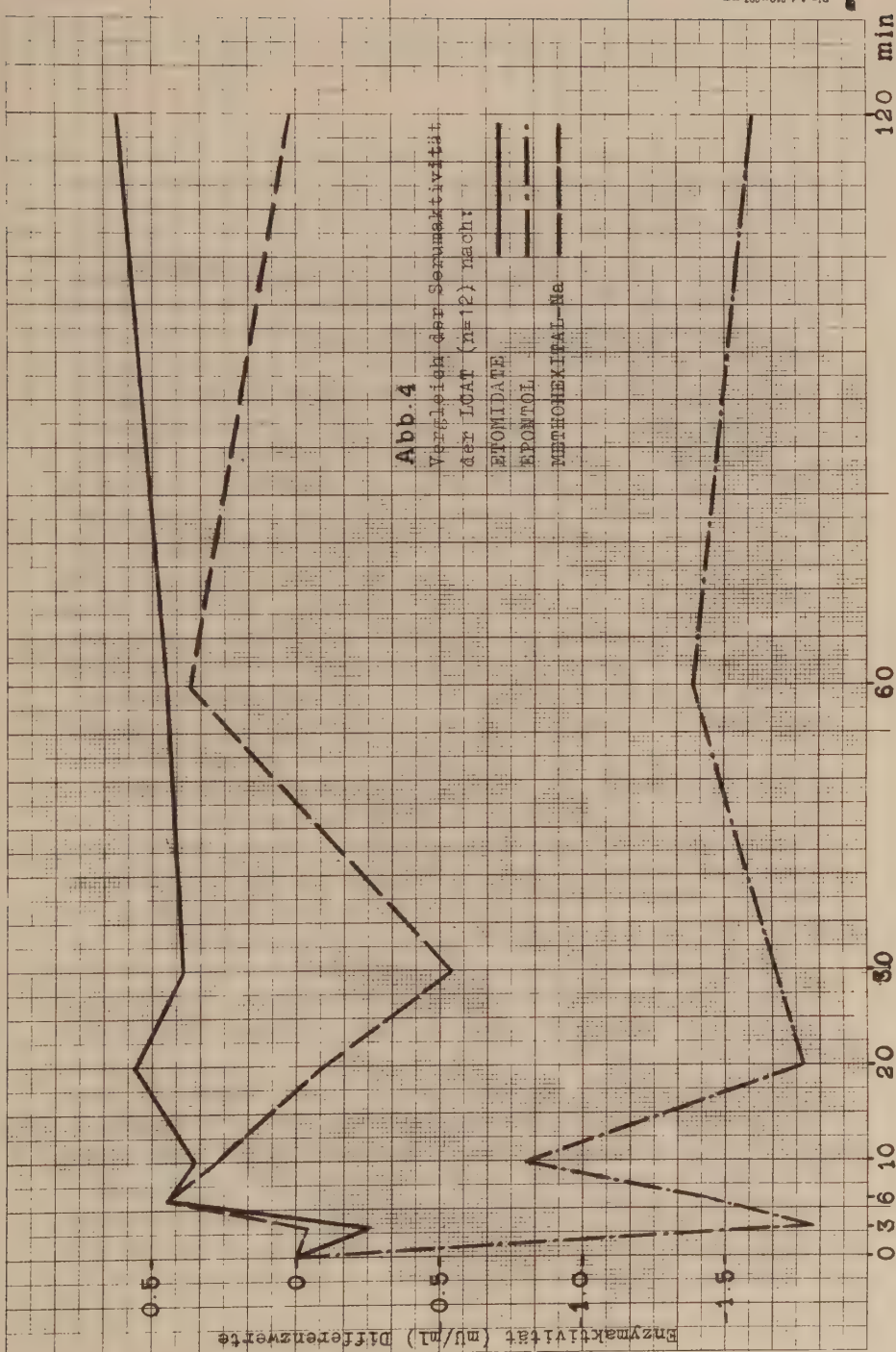
10

0

-10

DIN A 4 210x297 mm

Modell W. Gerny



IV. Diskussion

1. Unveresterte Fettsäuren

Die unverest. Fettsäuren bilden mit einer Konzentration von 0,3 bis 0,7 mval/l zwar die mengenmäßig kleinste Fettfraktion des Serums, weisen jedoch mit einer Halbwertszeit von 2 bis 4 min den größten Umsatz aller Serumfette auf. Im Nüchternzustand entstehen die unverest. Fettsäuren hauptsächlich als Zwischenprodukt des Triglyceridzyklus (Spaltung der Neutralfette in der Fettgewebszelle "Lipolyse" - Bildung von unveresterten Fettsäuren und Glycerin - Verwertung der ins Blut abgegebenen unverest. Fettsäuren durch Muskulatur, Herz, Leber u.s.w. - evtl. Bildung von Ketonkörpern - in der Leber teilweise Resynthese der nicht metabolisierten unverest. Fettsäuren zu Triglyceriden - Kopplung an Proteine und Abgabe in das Blut als Lipoproteine - Spaltung der in den Serumlipoproteinen enthaltenen Triglyceride - erneute Veresterung der Fettsäuren in der Fettzelle und Ablagerung als Depotfett). Die Messung der ins Serum freigesetzten unverest. Fettsäuren erlaubt infolge der unter gewissen Bedingungen stattfindenden erneuten Veresterung am Ort der Spaltung keine zuverlässige Beurteilung des Ausmaßes der Lipolyse. Die Regulation des Spiegels der unverest. Fettsäuren erfolgt im wesentlichen durch Beeinflussung ihrer Mobilisation im Fettgewebe durch hormonelle und nervöse Faktoren. Hormone, wie Adrenalin, Noradrenalin, Wachstumshormon, ACTH, TSH, Schilddrüsenhormon, Kortikosteroide, Glucagon und Vasopressin stimulieren die Lipolyse; Insulin dagegen hemmt sie. Das autonome Nervensystem übt einen tonisierenden Einfluß auf die Lipolyse aus und modifiziert die Wirkung der diätetischen und hormonellen Faktoren (26).

Die Befunde bei den einzelnen Narkosen divergieren teilweise. Allerdings ließ sich statistisch weder unterschiedliches Verhalten der unverest. Fettsäuren unter den drei Narkotika sichern, noch wurde ein signifikanter Konzentrationsunterschied bezogen auf den Ausgangswert bei einem Narkotikum

festgestellt, so daß man insgesamt von einem uncharakteristischen Verhalten der unverest. Fettsäuren unter den drei Narkotika sprechen kann. Da die Veränderungen zufallsbedingt sein können, seien nur einige Punkte genannt. Als Ursache für die unter Methohexital-Na beobachtete Konzentrationserhöhung der unverest. Fettsäuren ist eine Erhöhung des Sympathicotonus unwahrscheinlich, da nach Experimenten von Roggenkämper und Wilckens (23) eine statistisch signifikante Veränderung des Sympathicotonus unter Methohexital-Na nicht zu beobachten war. Der schnelle Abfall der Plasmakonzentration der unverest. Fettsäuren unter Etomidate könnte durch eine direkte Hemmung der Lipolyse oder durch einen "Verdünnungseffekt" (siehe Cholesterinfraktionen) entstehen.

2. Triglyceride

Die Neutralfette (Triglyceride) bilden die größte Fettfraktion des menschlichen Organismus. Zusammen mit den unverest. Fettsäuren spielen sie eine wichtige Rolle in dem erwähnten Triglyceridzyklus. Der größte Teil der endogenen Triglyceride wird im Fettgewebe und in der Leber gebildet. Da keine Freisetzung von intakten Triglyceriden aus dem Fettgewebe stattfindet, kommt der Leber eine wichtige Rolle in der Regulation des Serumtriglyceridspiegels zu. Der Großteil der endogenen Triglyceride wird in Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (Prä- β -Lipoproteine) transportiert (26).

Unter allen drei Narkotika kommt es zu einem anfänglichen, allerdings statistisch nicht signifikanten, Konzentrationsabfall der Triglyceride und nach 30 min zu einem Wiederanstieg. Als Ursache kommt in Betracht des raschen Einsetzens vor allem eine Zunahme des Plasmavolumens (siehe Cholesterinfraktionen) in Frage. Ferner kann eine Erniedrigung der Fettfraktionen im Plasma dadurch hervorgerufen werden, daß die Leberzellen dem Blut Lipide entziehen. Dafür spricht z.B. die in der Einleitung erwähnte vermehrte Lipideinlagerung der Hepatocyten nach Propofol bei Ratten (3). Außerdem könnte es in der Leber unter der Narkose zu einer Verminderung der Kopplung von Neutralfetten an Trägerproteine und zu einer Störung der Lipidproduktion kommen.

3. Cholesterinfraktionen

Während der ersten 10 min kommt es unter allen drei Narkotika zu einem geringen Abfall (bei Epontol ist er am größten) der Plasmakonzentrationen des Gesamtcholesterins, der jedoch nicht signifikant gegenüber dem Ausgangswert ist. Die beobachteten Konzentrationsänderungen sind wesentlich geringer als die von Rudolph (24) bzw. Teschke und Mitarbeiter (29) bei der Thiopental/Halothan/Lachgas -, Halothan/Lachgas -, Thiopental/Lachgas - Narkose gefundenen. Außerdem bestand der Abfall des Gesamtcholesterins nach Teschke auch noch nach 5 Std. (O P - Bedingungen), während die Mittelwerte unter Epontol, Methohexital-Na und Etomidate bereits nach 60 min die Ausgangswerte wieder erreichten (der leichte Anstieg bis zur 120.min ist ebenfalls nicht signifikant).

Als Ursache für den Konzentrationsabfall des Gesamtcholesterins kommt sowohl eine verminderte Cholesterinsynthese als auch ein erhöhter Verbrauch in Frage. Bei den quantitativ geringen "turn over" des Cholesterins ist ersteres in dieser kurzen Zeit unwahrscheinlich. Ein erhöhter Verbrauch (z.B. durch Synthese von NNR-Steroiden, Gallensäuren usw.) könnte auch durch den "Verdünnungseffekt" vorgetäuscht werden, d.h. durch eine Zunahme des Plasmavolumens (24). In Anbetracht des raschen Einsetzens des Konzentrationsabfalls erscheint diese Erklärung wahrscheinlicher. Als Ursache hierfür wird ein vorübergehender Wirkungsanstieg des antidiuretischen Hormons, sowie der Einstrom interstieller Flüssigkeit auf Grund einer Vasodilatation diskutiert.

Das unverest. Cholesterin sinkt zunächst ähnlich wie das Gesamtcholesterin unter allen drei Narkotika geringfügig ab. Die Werte nach 3 min unter Etomidate, sowie nach 3 und 30 min unter Methohexital-Na unterscheiden sich signifikant vom Ausgangswert. Die Verminderung des unverest. Cholesterins im Plasma hält länger an als die des Gesamtcholesterins (insbesondere unter Methohexital-Na, wo sich die Werte nach 120 min noch nicht wesentlich dem Ausgangswert nähern).

Als Ursache kommen die genannten Mechanismen in Frage. Normalerweise ist etwa 70 % des Serum-Cholesterins verestert (Bildung der Cholesterinester siehe unter LCAT). Bei verschiedenen Lebererkrankungen beobachtet man eine Verschiebung des Quotienten Estercholesterin / unverest. Cholesterin zugunsten des letzteren (26). Wie die Tabelle 1 zeigt ändert sich an dem Verhältnis Cholesterinester / unverest. Cholesterin unter den Narkosen wenig. Lediglich unter Methohexital-Na kommt es zu einer geringen Verschiebung zugunsten der Ester.

Tabelle 1

Cholesterinester in % des Gesamtcholesterins nach Etomidate, Epontol, Methohexital-Na. Mittelwerte (n = 12)

Zeit nach Injekt.min	0	3	6	10	20	30	60	120
Etomidate	69,2	70,5	69,0	70,1	70,2	70,0	70,3	70,0
Epontol	69,3	69,5	69,9	69,1	70,4	70,3	70,8	70,2
Methohexital	68,4	69,3	69,4	70,1	70,7	70,8	70,9	71,8

4. Lezithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT)

Da die Werte der Enzymaktivität der LCAT (bei den anderen untersuchten Parametern ließ sich kein Unterschied statistisch sichern) statistisch gesichert bei den drei Narkotika unterschiedlich waren, sei etwas ausführlicher auf dieses Enzym eingegangen.

Die physiologische Rolle der LCAT besteht nach Glomset (11) in folgendem:

a) Die Rolle der LCAT bei der Cholesterinesterbildung

Die LCAT ist wahrscheinlich das wichtigste Enzym bei der Veresterung des Cholesterins beim Menschen. (Außerdem gibt es ein Enzym in der Darmschleimhaut, welches das resorbierte Cholesterin verestert. Dieses wird mit den Chylomikronen zur Leber transportiert und wieder hydrolysiert. Daneben wurde in der Leber von Ratten ein Enzym gefunden, das den Transfer von Fettsäuren von Acyl-CoA auf Cholesterin katalysiert. Dieses spielt jedoch beim Menschen wahrscheinlich keine Rolle). Die LCAT ist hauptsächlich im Plasma. Als Cofaktoren benötigt sie nur die Plasmalipoproteine. Sie katalysiert folgende Reaktion:

Lezithin + Cholesterin $\longrightarrow$ Lysolezithin + Cholesterinester

Die LCAT wirkt in erster Linie auf Lipoproteine mit einer Dichte (d) $> 1,006$ g/ml, d.h. auf die LDL (low density lipoproteins) und vorallem auf die HDL (high density lipoproteins).

b) Wirkung der LCAT auf die Lipoproteine

Die durch die LCAT Reaktion bewirkte Abnahme des unveresterten Cholesterins und Lezithins der HDL wird teilweise kompensiert durch einen nicht-enzymatischen Transfer dieser Lipide aus anderen Plasmalipoproteinfraktionen (VLDL u. LDL).

c) Wirkung der LCAT auf das Gewebe

Wenn man Erythrozytenmembranen zusammen mit HDL und LCAT inkubiert, kann man einen Konzentrationsanstieg des unverest. und verest. Cholesterins beobachten, während man ohne LCAT nur einen geringen Konzentrationsanstieg des unverest. Cholesterins allein erreicht. Die Fähigkeit der LCAT, den Trans-

fer von unverest. Cholesterin aus Plasmamembranen auf die HDL zu fördern war die Basis für folgendes Postulat: HDL transportieren Plasmamembrancholesterin zur Leber, dabei reagieren sie zunächst mit der LCAT, dann treffen sie mit Plasmamembranen (Erys) zusammen und entfernen aus ihnen Cholesterin, das sie schließlich als Cholesterinester an die Leber abgeben. Die physiologische Funktion der LCAT besteht vielleicht darin, die Konzentration dieser Lipide (siehe angeborener Enzymmangel) im "plasma-plasma membrane pool" zu senken.

Die Bedeutung der LCAT wurde durch die Untersuchung von Patienten (bis jetzt wurden 7 Patienten, die alle in Norwegen leben, entdeckt) mit einem angeborenen, familiären LCAT-Mangel bekräftigt (9,10,19). Bei diesen Patienten wurden folgende Abnormitäten beschrieben: Die Plasmakonzentrationen des unverest. Cholesterins, des Lezithins und der Triglyceride sind erhöht, während die Konzentration des verest. Cholesterins und des Lysolezithins erniedrigt ist. Die Erythrozyten enthalten nahezu das Doppelte der normalen Menge an Cholesterin und Lezithin (ein causaler Zusammenhang zwischen diesem erhöhten Cholesteringehalt der Erythrozytenmembran und den bei den Patienten gefundenen "Target cells" ist wahrscheinlich (10)). Daneben findet man bei diesen Patienten folgende klinische Erscheinungen: Hornhauttrübung, normochrome Anämie, Proteinurie, stark verminderte α - und prä β -Lipoproteine, ein verändertes Fettsäuremuster der Lipide und lipämisches Plasma.

Bei unseren Befunden fällt vorallem die Abnahme der Enzymaktivität unter Epontol auf. Bereits nach 3 min ist die Enzymaktivität signifikant erniedrigt. Nach 120 min sind die Werte ebenfalls noch signifikant erniedrigt gegenüber dem Ausgangswert. In Anbetracht der schnellen Abnahme der Enzymaktivität ist als Ursache hierfür eine Störung der Synthese der LCAT in der Leber unwahrscheinlich. Falls es durch Epontol zu einer Hemmung des Enzyms kommt, müßte der Metabolit des Propanidid, die MDP (siehe unter Pharmaka), auch hemmend wirken, da nach

einer Stunde bereits 70 % der angewandten Dosis Propanidid als MDP im Urin erscheint. Ferner könnte es durch eine Änderung des Substratangebotes zu einer Abnahme der Enzymaktivität der LCAT kommen. Nach Raz u. Mitarbeiter (22) arbeitet das Enzym bei in vitro Versuchen nur bei einer Konzentration von 0,8 - 1,0 mM unverest. Cholesterin maximal. Indirekt kann die Enzymaktivität dadurch beeinträchtigt werden, daß zu wenig freies Albumin für die Bindung des durch die LCAT Reaktion entstandenen Lysolezithins zur Verfügung steht.(22)

Die Aktivität der LCAT wurde auch in der Hoffnung bestimmt, während der Narkosen evtl. auftretende Veränderungen der Cholesterinfraktionen damit zu erklären. Simon und Scheig (27) berichten über einen Cholesterinestermangel bei gleichzeitig erniedrigter LCAT-Aktivität bei Leberkranken. Wie aus Abbildung 5 zu ersehen ist, besteht in unserem Fall jedoch keine Korrelation zwischen der Abnahme der Enzymaktivität zwischen der 0. und der 120. Minute und einer Änderung des Verhältnisses Estercholesterin / unverest. Cholesterin (angegeben sind die Differenzen der Cholesterinester in % des Gesamtcholesterins zwischen der 0. und 120. Minute). Eine Korrelation bestünde nur, falls die Punkte auf einer Geraden liegen würden. Ähnliche Bilder wie in Abbildung 5 erhält man für die Veränderungen zwischen der 0. und 3. Minute, sowie zwischen der 0. und 20. Minute.

Abb. 5

Differenzwerte
zwischen 0-120 min

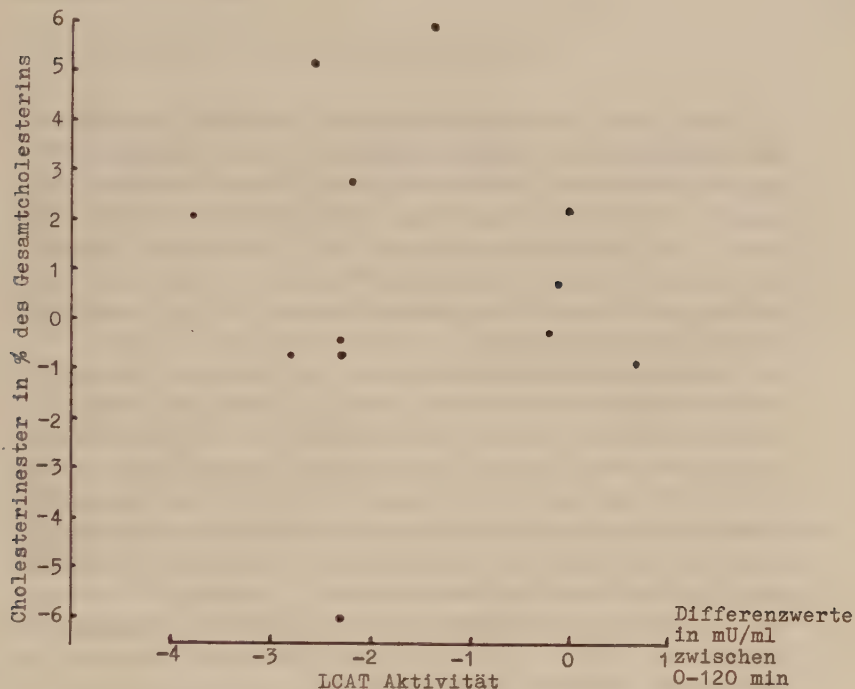


Abb. 5 zeigt die Beziehung der Änderung der LCAT Aktivität zwischen der 0. Minute und der 120. Minute nach Injektion von Epontol zu der Änderung der Cholesterinester in % des Gesamtcholesterins (Anteil des Estercholesterins am Gesamtcholesterin) im gleichen Zeitabschnitt für 12 Individuen. Jeder Punkt entspricht einem Individuum.

V. Zusammenfassung

Im Rahmen einer Doppelblindstudie mit Etomidate, Epontol und Methohexital-Na wurde der Einfluß dieser Pharmaka auf den Fettstoffwechsel untersucht. Es wurden bei 12 männlichen Versuchspersonen die Plasmakonzentrationen der unverest. Fettsäuren, der Cholesterinfraktionen, der Triglyceride, sowie die Aktivität der Lecithin-Cholesterin-Acyl-Transferase (LCAT) während der Narkosen fortlaufend bestimmt und die Ergebnisse statistisch ausgewertet.

Bei allen drei Narkotika kam es zu geringen Änderungen der Plasmakonzentrationen der unverest. Fettsäuren, der Cholesterinfraktionen und der Triglyceride. Es ließ sich jedoch statistisch weder eine unterschiedliche Wirkung der drei Narkotika zu einem bestimmten Zeitpunkt sichern, noch kam es zu einer signifikanten Konzentrationsänderung gegenüber dem Ausgangswert (ausgenommen beim unverest. Cholesterin) hinsichtlich dieser Fettstoffwechselfparameter.

Die Werte der Enzymaktivität der LCAT unterscheiden sich bei der 20. Minute und bei der 120. Minute nach Injektion unter den drei Narkotika signifikant voneinander, und zwar ist dieser Unterschied auf das unterschiedliche Verhalten von Epontol gegenüber Etomidate zurückzuführen. Unter Epontol kommt es zu einer signifikanten Abnahme der Enzymaktivität der LCAT.

VI. Statistischer Anhang

In der Arbeit wurde auf verschiedene statistische Tests verwiesen. Im folgenden sollen zunächst die Berechnung der eingeklammerten Werte (siehe Tabellen der absoluten Meßwerte) und anschließend die einzelnen Testverfahren (8) näher erläutern werden.

Die unter den absoluten Meßwerten eingeklammerten Werte wurden nach einer Formel von Yates (1936) berechnet, die zum Ersetzen von fehlenden Werten in einer 2-Weg Klassifizierung geeignet ist, wenn die Varianzanalyse angewandt werden soll. Diese Methode kann als Approximation hier angewandt werden. In dem üblichen 2-Weg Schema ist r = die Anzahl der Zeilen (Individuen, hier 12); R_i = Summe der Werte der i -ten Zeile (Summe für das i -te Individuum); c = Anzahl der Spalten (Zeitpunkte, hier 8); C_j = Summe der Werte in der j -ten Spalte (zum j -ten Zeitpunkt; i = Zeile; j = Spalte; T = Gesamtsumme. Wenn zum Zeitpunkt j für das i -te Individuum der Wert fehlt, wird dieser als Annäherung geschätzt durch:

$$Y_{ij} = \frac{rR_i + cC_j - T}{(r - 1) (c - 1)}$$

Testverfahren:

Die durchgeführten Tests setzen keine Verteilung der Meßwerte (z.B. Normalverteilung) voraus.

1. Friedman-Test zum Vergleich mehrerer verbundener Stichproben.

Mit Hilfe dieses Tests kann nachgeprüft werden, ob k Behandlungen denselben Effekt auf eine Meßgröße x haben. Dazu müssen Meßwerte an n ($=12$) Individuen unter k ($=3$) ver-

schiedenen Bedingungen (in diesem Fall die drei Narkotika) bestimmt werden. Die Nullhypothese lautet demnach: Für jedes der n Individuen ist die Verteilung des Meßwertes x unter den k Bedingungen gleich. Für die Beurteilung der Werte T bzw. T' (T = Friedmans Teststatistik berechnet nach der Formel von Page; T' = beim Auftreten von Bindungen - gleichen Werten bei mindestens 2 Narkotika - nach Noether korrigierte Testgröße T') wurden Tabellen von Michaelis (18) verwendet. Für $k = 3$ und $n = 12$ ist der kritische Wert für T bzw. T' , bei einer Signifikanzstufe von 0,05 gleich 6,167. Bei Überschreitung dieses Wertes kann die Nullhypothese auf dem 5% Niveau abgelehnt werden. Wenn mit Hilfe des Friedman-Tests signifikante Unterschiede festgestellt wurden, kann anhand von Vergleichen nach Wilcoxon und Wilcox geprüft werden, welche der Narkotika sich voneinander unterscheiden. Tabellen für die kritischen Differenzen nach Wilcoxon und Wilcox findet man bei Sachs (25).

2. Wilcoxon Test für zwei verbundene Stichproben

Mit Hilfe dieses Tests kann nachgeprüft werden, ob die Differenzen zweier verbundener Stichproben symmetrisch mit Median = Null verteilt sind. Die Nullhypothese wird abgelehnt wenn:

- a) die Mediane der Verteilungen zu den 2 Zeitpunkten unterschiedlich sind, d.h. der Median der Differenzen ist ungleich Null; (oder für asymmetrische Verteilungen)
- b) die Verteilung beider Stichproben verschieden ist.

Der Test ist empfindlich für Medianunterschiede und asymmetrische Verteilung der Differenzen; falls jedoch Medianunterschiede und eine extrem asymmetrische Verteilung der Differenzen gleichzeitig auftreten, kann der Test an Wirksamkeit verlieren. Treten Differenzen mit dem Wert Null auf, so werden diese ausgeschieden und es wird mit dem reduzierten Stichprobenumfang weitergerechnet. Der Test verliert dadurch an Schärfe. Berechnet wurde die Summe der Rangzahlen der positiven oder negativen Differenzen R (in Abhängigkeit von der Anzahl der Vorzeichen). Die kritischen Werte für R wurden in den Tabellen bei Sachs (25) entnommen.

VII. Tabellen der Ergebnisse

Angegeben sind:

1. Absolutwerte
2. Mittlere Prozentwerte (Angabe als Prozent des jeweiligen Ausgangswertes); n = 13 bzw. bei Epontol n = 12
3. Mittlere Differenzwerte n = 12 ohne Vp 5
4. Statistische Ergebnisse des Friedman-Tests
5. Statistische Ergebnisse des Wilcoxon-Tests

Etomidate

Unverest. Fettsäuren in mVal/1000ml:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	0,26	0,12	0,16	0,17	0,17	0,16	0,17	0,14
	2.	0,35	0,27	0,20	0,25	0,21	0,33	0,32	0,41
	3.	0,28	0,41	0,39	0,31	0,31	0,34	0,27	0,33
	4.	0,13	0,12	0,14	0,13	0,13	0,15	0,17	0,20
	5.	0,20	0,15	0,16	0,21	0,21	0,19	0,20	0,21
	6.	0,44	0,11	0,11	0,16	0,25	0,12	0,23	0,19
	7.	0,37	0,24	0,20	0,25	0,21	0,22	0,24	0,27
	8.	0,15	0,12	0,14	0,14	0,12	0,13	0,12	0,14
	9.	0,28	0,29	0,36	0,23	0,20	0,23	0,31	0,32
	10.	0,10	0,18	0,17	0,20	0,15	0,17	0,23	0,20
	11.	0,15	0,15	0,15	0,19	0,15	0,21	(0,18)	0,21
	12.	0,17	0,25	0,32	(0,28)	0,33	0,37	0,28	0,29
	13.	0,13	0,17	0,15	0,18	0,15	0,16	0,21	0,20

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	98	102	105	97	107	113	118
-----	----	-----	-----	----	-----	-----	-----

Mittlere Differenzen in mVal/1000ml (n=12 ohne Vp 5):

-0,0317 -0,0267 -0,0267 -0,0358 -0,0183 -0,0067 +0,0075

Etomidate

Gesamtcholesterin in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	180	170	170	170	170	170	165	170
	2.	170	150	155	160	160	155	175	175
	3.	190	180	190	185	190	190	195	200
	4.	150	150	160	160	150	160	150	170
	5.	135	135	140	135	140	125	125	140
	6.	140	170	140	145	135	135	140	130
	7.	190	190	220	200	200	210	215	220
	8.	160	150	160	160	170	160	160	170
	9.	205	195	190	195	190	170	195	175
	10.	210	210	210	210	210	210	215	210
	11.	190	170	175	165	175	170	(178)	185
	12.	150	150	150	(149)	150	155	150	155
	13.	155	150	150	150	170	145	160	155

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	98	100	98	100	97	100	101
-----	----	-----	----	-----	----	-----	-----

Mittlere Differenzen in mg% (n=12 ohne Vp 5):

-4,58 -1,67 -3,42 -1,67 -5,00 +0,67 +2,08

Etomidate

Freies Cholesterin in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	55,3	50,9	72,8	54,8	57,7	56,3	51,9	54,8
	2.	50,4	50,0	49,1	48,6	50,4	47,8	53,0	55,6
	3.	54,5	52,8	54,9	52,8	54,5	52,4	53,7	54,5
	4.	51,6	37,2	47,4	44,6	44,2	43,7	43,7	46,9
	5.	35,5	35,5	35,5	36,4	32,8	32,4	35,5	31,5
	6.	54,5	53,6	56,3	52,7	50,0	47,7	59,0	55,0
	7.	69,1	66,9	64,2	65,6	64,7	60,2	64,2	61,1
	8.	52,6	49,1	50,8	48,6	51,3	50,8	48,6	50,8
	9.	50,9	49,8	49,8	49,0	49,4	50,1	49,0	50,1
	10.	67,7	65,3	67,7	64,9	65,3	68,7	68,2	67,3
	11.	43,3	37,6	37,2	41,3	39,2	41,3	(40,3)	42,5
	12.	47,9	47,4	45,6	(46,0)	45,6	47,4	45,6	47,9
	13.	41,1	41,1	41,5	43,1	41,5	40,7	42,3	41,9

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100 94 100 96 96 95 97 98

Mittlere Differenzen in mg% (n=12 ohne Vp 5):

-3,10 -0,14 -2,24 -2,09 -2,65 -1,62 -0,87

Etomidate

Cholesterinester in mg%:

min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp 1.	124,7	119,1	97,2	115,2	112,3	113,7	113,1	115,2
2.	119,6	100,0	105,9	111,4	109,6	107,2	122,0	119,4
3.	135,5	127,2	135,1	132,2	135,5	137,6	141,3	145,5
4.	98,4	112,8	112,6	115,4	105,8	116,3	106,3	123,1
5.	99,5	99,5	104,5	98,6	107,2	92,6	89,5	108,5
6.	85,5	116,4	83,7	92,3	85,0	87,3	81,0	75,0
7.	120,9	123,1	155,8	134,4	135,3	149,8	150,8	158,9
8.	107,4	100,9	109,2	111,4	118,7	109,2	111,4	119,2
9.	154,1	145,2	140,2	146,0	140,6	119,9	146,0	124,9
10.	142,3	144,7	142,3	145,1	144,7	141,3	146,8	142,7
11.	146,7	132,4	137,8	123,7	135,8	128,7	(137,7)	142,5
12.	102,1	102,6	104,4	(103,0)	104,4	107,6	104,4	107,1
13.	113,9	108,9	108,5	106,9	128,5	104,3	117,7	113,1

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	100	100	100	102	99	101	103
-----	-----	-----	-----	-----	----	-----	-----

Mittlere Differenzen in mg% (n=12 ohne Vp 5):

-1,48	-1,45	-1,13	+0,43	-2,35	+2,32	+2,13
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Etomidate

Triglyceride in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	65	65	65	65	65	65	65	65
	2.	65	85	70	75	75	75	80	90
	3.	150	150	150	155	155	155	160	160
	4.	70	70	80	80	65	65	70	75
	5.	28	25	25	27	25	25	25	27
	6.	47	35	32	32	24	24	30	30
	7.	190	140	145	140	135	130	130	125
	8.	170	160	160	170	170	160	170	160
	9.	50	45	50	45	45	45	50	50
	10.	130	130	130	130	125	120	130	130
	11.	42	28	28	28	28	35	(34)	46
	12.	65	65	65	(65)	65	65	65	65
	13.	49	49	49	49	56	49	53	53

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	94	94	94	91	91	95	99
-----	----	----	----	----	----	----	----

Mittlere Differenzen in mg% (n=12 ohne Vp 5):

-5,92 -5,75 -4,92 -7,08 -8,75 -4,67 -3,67

Etomidate

Serum-LCAT in mU/ml:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	22,8	22,8	23,0	22,5	24,7	22,6	22,6	23,5
	2.	26,7	26,9	27,0	27,7	25,5	25,8	27,1	27,5
	3.	36,3	33,3	36,1	35,8	34,4	36,9	36,8	34,0
	4.	30,1	29,9	29,7	31,2	29,6	30,9	29,8	29,5
	5.	28,1	31,2	30,5	31,9	30,9	35,1	31,1	28,9
	6.	20,4	20,3	22,6	20,5	20,4	18,4	19,8	21,1
	7.	33,0	31,6	30,4	31,4	31,8	31,7	31,5	30,6
	8.	24,7	25,4	24,2	23,8	24,6	25,3	24,0	25,3
	9.	22,0	21,3	21,8	21,5	21,9	23,1	20,3	20,1
	10.	22,0	22,3	23,3	24,6	24,0	24,0	24,1	24,9
	11.	18,7	20,0	22,7	20,6	21,4	24,0	(22,0)	25,2
	12.	25,0	24,6	27,0	(26,4)	27,9	26,4	27,2	26,9
	13.	27,5	27,7	26,8	27,4	29,7	24,7	29,4	27,9

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100 100 103 103 104 104 103 104

Mittlere Differenzen in mU/ml (n=12 ohne Vp 5):

-0,26 +0,45 +0,35 +0,56 +0,39 +0,45 +0,62

Epontol

Unverest. Fettsäuren in mVal/1000ml:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	0,50	0,42	0,40	0,38	0,37	0,31	0,34	0,36
	2.	0,48	0,62	0,54	0,38	0,32	0,31	0,21	0,28
	3.	0,18	0,23	0,22	0,23	0,23	0,23	0,23	0,27
	4.	0,41	0,33	0,36	0,32	0,30	0,25	0,33	0,37
	5.	----	----	----	----	----	----	----	----
	6.	0,17	0,18	0,18	0,16	0,18	0,17	0,17	(0,18)
	7.	0,19	0,24	0,21	0,26	0,22	0,21	0,22	0,21
	8.	0,15	0,19	0,25	0,26	0,28	0,25	0,19	0,17
	9.	0,22	0,23	0,24	0,24	0,24	0,23	0,24	0,26
	10.	0,31	0,40	0,38	0,31	0,35	0,30	0,33	0,40
	11.	0,15	0,12	0,12	0,12	0,12	0,11	0,11	0,18
	12.	0,14	0,17	0,14	0,14	0,16	0,18	0,17	0,16
	13.	0,15	0,16	0,14	0,16	0,15	0,15	0,17	0,20

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	110	108	105	106	100	99	109
-----	-----	-----	-----	-----	-----	----	-----

Mittlere Differenzen in mVal/1000ml (n=12)

+0,0200 +0,0108 -0,0075 -0,0108 -0,0300 -0,0283 -0,0008

Epontol

Gesamtcholesterin in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	180	180	180	175	170	170	170	175
	2.	240	240	240	225	225	225	225	225
	3.	190	200	195	190	190	185	200	200
	4.	190	185	190	190	185	185	185	190
	5.	---	---	---	---	---	---	---	---
	6.	115	110	110	115	115	120	140	(125)
	7.	215	210	190	185	200	195	210	210
	8.	195	195	200	140	170	200	195	200
	9.	180	195	200	200	200	200	200	200
	10.	170	165	155	165	160	160	165	165
	11.	170	165	170	175	175	175	170	200
	12.	170	160	170	170	155	165	170	175
	13.	135	130	130	130	140	130	140	140

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100 99 99 96 97 98 102 103

Mittlere Differenzen in mg% (n=12)

-1,25 -1,67 -6,67 -5,42 -3,33 +1,67 +4,58

Epontol

Freies Cholesterin in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	51,1	46,9	42,3	45,6	40,5	37,3	41,4	39,1
	2.	78,0	73,8	76,6	71,4	71,4	71,4	70,0	68,0
	3.	55,9	57,7	57,2	51,8	52,7	53,1	54,5	57,2
	4.	41,5	40,0	43,0	40,3	40,7	39,2	40,7	41,9
	5.	----	----	----	----	----	----	----	----
	6.	37,8	37,8	34,4	36,1	31,9	35,3	33,2	(34,6)
	7.	60,9	57,2	60,9	57,2	60,0	64,0	58,6	60,9
	8.	70,2	71,6	70,7	65,0	67,4	68,8	82,0	83,9
	9.	57,8	63,6	59,9	59,9	59,9	59,9	59,0	59,9
	10.	62,5	58,7	56,8	60,6	59,0	58,7	57,9	62,1
	11.	47,4	48,3	46,6	47,0	44,9	49,1	48,7	57,2
	12.	53,6	52,0	53,2	54,4	53,2	51,6	50,0	50,4
	13.	40,8	40,0	39,1	39,1	36,2	38,7	40,4	42,9

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	99	97	96	94	95	96	100
-----	----	----	----	----	----	----	-----

Mittlere Differenzen in mg% (n=12)

-0,83 -1,40 -2,43 -3,31 -2,50 -1,76 +0,08

Epontol

Cholesterinester in mg%:

min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp 1.	128,9	133,1	137,7	129,4	129,5	132,3	128,6	135,9
2.	162,0	166,2	163,4	153,6	153,6	153,6	155,0	157,0
3.	134,1	142,3	137,8	138,2	137,3	131,9	145,5	142,8
4.	148,5	145,0	147,0	149,7	144,3	145,8	144,3	148,1
5.	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----
6.	77,2	72,2	75,6	78,9	83,1	84,7	106,8	(90,4)
7.	154,1	152,8	129,1	127,8	140,0	131,0	151,4	149,1
8.	124,8	123,4	129,3	75,0	102,6	131,2	113,0	116,1
9.	122,2	131,4	140,1	140,1	140,1	140,1	141,0	140,1
10.	107,5	106,3	98,2	104,4	101,0	101,3	107,1	102,9
11.	122,6	116,7	123,4	128,0	130,1	125,9	121,3	142,8
12.	116,4	108,0	116,8	115,6	101,8	113,4	120,0	124,6
13.	94,2	90,0	90,9	90,9	103,8	91,3	99,6	97,1

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100 99 100 96 99 100 104 104

Mittlere Differenzen in mg% (n=12)

-0,43 -0,27 -5,08 -2,11 -0,83 +3,43 +4,31

Epontol

Triglyceride in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	95	95	90	90	90	85	90	90
	2.	95	85	80	70	75	75	80	80
	3.	150	150	150	145	145	145	150	160
	4.	50	45	50	45	45	45	45	50
	5.	---	---	---	---	---	---	---	---
	6.	40	45	45	50	45	50	55	(54)
	7.	77	59	53	47	53	47	62	71
	8.	97	95	95	53	80	92	95	103
	9.	175	175	175	175	170	160	170	160
	10.	70	75	75	80	85	80	80	85
	11.	140	130	130	130	135	135	130	160
	12.	65	55	65	65	65	65	65	75
	13.	105	95	90	95	95	95	95	95

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	95	95	91	94	94	98	104
-----	----	----	----	----	----	----	-----

Mittlere Differenzen in mg% (n=12)

-4,58 -5,08 -9,50 -6,33 -7,08 -3,50 +2,00

Epontol

Serum-LCAT in mU/ml

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	28,0	26,3	28,1	28,6	26,5	26,8	27,6	26,6
	2.	18,4	16,2	16,6	17,4	17,5	17,2	19,3	18,4
	3.	31,8	31,3	30,6	34,2	33,8	32,6	31,5	31,7
	4.	21,6	18,0	19,5	18,1	20,9	17,6	21,0	21,4
	5.	----	----	----	----	----	----	----	----
	6.	26,7	25,3	23,9	25,6	21,7	23,6	24,3	(24,1)
	7.	24,4	24,1	25,2	24,6	22,0	23,3	22,5	21,6
	8.	24,3	22,9	22,7	23,5	23,6	22,5	23,0	22,0
	9.	32,7	29,0	31,3	32,2	31,1	29,2	29,6	28,9
	10.	19,9	19,3	20,6	21,7	19,6	20,3	20,4	20,6
	11.	26,6	24,8	24,0	24,2	23,4	25,0	24,6	24,3
	12.	26,2	24,7	23,1	25,3	23,5	26,3	24,6	24,0
	13.	35,3	32,3	33,0	30,9	30,9	31,3	30,8	33,0

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100 93 94 97 93 94 95 94

Mittlere Differenzen in mU/ml (n=12)

-1,81 -1,44 -0,80 -1,78 -1,68 -1,39 -1,60

Methohexital-Natrium

Unverest. Fettsäuren in mVal/1000ml:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	0,13	0,15	0,23	0,15	0,17	0,16	0,16	0,15
	2.	0,20	0,19	0,15	0,16	0,18	0,18	0,24	0,21
	3.	0,12	0,17	0,14	0,17	0,15	0,18	0,17	0,20
	4.	0,24	0,17	0,25	0,18	0,16	0,15	0,19	0,18
	5.	0,09	0,11	0,17	0,10	0,11	0,07	0,06	0,04
	6.	0,43	0,37	0,43	0,39	0,37	0,48	0,43	0,38
	7.	0,17	0,15	0,23	0,19	0,18	0,13	0,21	0,28
	8.	0,12	0,12	0,13	0,11	0,12	0,14	0,13	0,13
	9.	0,25	0,44	0,39	0,40	0,42	0,34	0,32	0,31
	10.	0,19	0,17	0,15	0,17	0,17	0,17	0,22	0,20
	11.	0,23	0,26	0,22	0,20	0,22	0,19	0,22	0,26
	12.	0,12	0,13	0,11	0,12	0,13	0,13	0,17	0,15
	13.	0,27	0,25	0,30	0,25	0,23	0,24	0,23	0,26

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100 108 118 104 106 101 110 110

Mittlere Differenzen in mVal/1000ml (n=12 ohne Vp 5):

0,0083 0,0217 0,0017 0,0025 0,0017 0,0183 0,0200

Methohexital-Natrium

Gesamtcholesterin in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	145	165	150	150	150	135	150	150
	2.	190	200	190	190	195	190	195	205
	3.	240	235	240	235	235	225	230	230
	4.	185	180	200	190	190	195	195	180
	5.	140	140	145	140	125	130	120	145
	6.	130	135	135	150	145	135	140	140
	7.	170	155	160	160	160	160	170	165
	8.	210	195	190	210	200	210	210	230
	9.	180	165	165	170	170	170	170	180
	10.	200	190	180	185	185	200	190	195
	11.	195	200	205	190	200	200	200	205
	12.	200	200	200	215	210	210	220	235
	13.	130	120	120	130	130	130	135	130

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	99	99	100	99	99	101	103
-----	----	----	-----	----	----	-----	-----

Mittlere Differenzen in mg % (n=12 ohne Vp 5):

-2,92 -3,33 0,00 -0,42 -1,25 +2,50 +5,83

Methohexital-Natrium

Freies Cholesterin in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	50,4	47,3	47,8	45,2	45,6	43,0	45,2	44,7
	2.	53,8	53,4	52,3	55,8	53,4	54,6	54,6	58,1
	3.	61,5	55,3	49,2	57,6	56,5	61,5	55,0	57,6
	4.	49,2	45,6	49,2	50,3	48,0	45,2	49,2	45,6
	5.	46,5	49,5	49,1	47,8	46,1	43,5	45,6	49,5
	6.	48,5	45,7	45,7	43,8	42,8	40,9	34,8	36,7
	7.	59,1	53,3	52,5	52,9	50,5	50,1	50,5	50,1
	8.	70,0	68,3	65,4	67,5	63,7	63,2	65,4	60,7
	9.	60,9	56,6	59,5	55,7	56,1	57,1	59,5	54,7
	10.	59,1	61,7	58,2	57,0	57,0	57,4	57,4	59,1
	11.	55,1	58,2	56,0	56,9	57,8	57,8	58,2	60,9
	12.	57,4	55,5	55,5	53,7	51,3	47,2	53,7	50,9
	13.	49,1	44,3	45,6	45,6	44,7	43,9	50,4	45,6

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100 96 96 96 93 92 94 94

Mittlere Differenzen in mg % (n=12 ohne Vp 5):

-2,41 -3,10 -2,67 -3,89 -4,35 -3,35 -4,12

Methohexital-Natrium

Cholesterinester in mg%:

min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp 1.	94,6	117,7	102,2	104,8	104,4	92,0	104,8	105,3
2.	136,2	146,6	137,7	134,2	141,6	135,4	140,4	146,9
3.	178,5	179,7	190,8	177,4	178,5	163,5	175,0	172,4
4.	135,8	134,4	150,8	139,7	142,0	149,8	145,8	134,4
5.	93,5	90,5	95,9	92,2	78,9	86,5	74,4	95,5
6.	81,5	89,3	89,3	106,2	102,2	94,1	105,2	103,3
7.	110,9	101,7	107,5	107,1	109,5	109,9	119,5	114,9
8.	140,0	126,7	124,6	142,5	136,3	146,8	144,6	169,3
9.	119,1	108,4	105,5	114,3	113,9	112,9	110,5	125,3
10.	140,9	128,3	121,8	128,0	128,0	142,6	132,6	135,9
11.	139,9	141,8	149,0	133,1	142,2	142,2	141,8	144,1
12.	142,6	144,5	144,5	161,3	158,7	162,8	166,3	184,1
13.	80,9	75,7	74,4	84,4	85,3	86,1	84,6	84,4

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	100	100	103	102	102	104	108
-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

Mittlere Differenzen in mg% (n=12 ohne Vp 5):

-0,51	-0,23	+2,68	+3,50	+3,10	+5,02	+9,12
-------	-------	-------	-------	-------	-------	-------

Methohexital-Natrium

Triglyceride in mg%:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	105	110	95	110	110	110	115	110
	2.	49	42	42	42	42	46	56	56
	3.	200	175	175	160	160	145	150	160
	4.	50	55	40	40	40	40	50	50
	5.	35	41	35	32	32	35	38	44
	6.	70	50	50	50	50	50	50	55
	7.	265	195	230	220	220	220	240	235
	8.	255	240	240	220	240	220	220	220
	9.	85	85	80	80	85	80	80	85
	10.	65	75	85	85	85	100	115	115
	11.	100	100	100	100	105	105	100	105
	12.	35	40	50	70	75	80	90	100
	13.	55	55	55	55	60	65	65	60

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	98	97	101	104	107	116	120
-----	----	----	-----	-----	-----	-----	-----

Mittlere Differenzen in mg% (n=12 ohne Vp 5):

-9,33 -7,67 -8,50 -5,17 -6,08 -0,25 +1,42

Methohexital-Natrium

Serum-LCAT in mU/ml:

	min	0	3	6	10	20	30	60	120
Vp	1.	24,6	21,6	22,7	23,2	21,4	22,8	23,1	23,3
	2.	24,3	27,1	27,4	25,1	28,6	23,5	29,5	24,8
	3.	26,5	27,5	25,8	28,7	26,0	23,7	24,5	24,4
	4.	21,0	24,0	24,6	24,7	25,2	24,0	25,1	24,9
	5.	28,5	28,3	32,5	28,5	29,3	26,8	27,0	27,6
	6.	26,5	27,3	27,5	27,5	25,5	27,3	29,6	28,0
	7.	27,2	26,2	27,4	26,3	24,9	26,6	27,8	27,0
	8.	32,0	30,0	31,6	30,1	31,1	30,0	30,0	30,0
	9.	22,5	23,3	22,5	21,8	22,2	22,7	23,8	23,7
	10.	27,0	22,7	24,0	25,0	23,7	24,6	24,6	25,9
	11.	15,8	16,9	17,7	17,4	15,9	16,4	14,6	16,1
	12.	23,3	23,6	24,2	23,7	25,1	22,9	22,0	23,6
	13.	27,0	27,0	27,7	27,6	26,9	26,7	27,5	26,2

Mittelwerte in % vom Ausgangswert:

100	100	103	102	101	98	101	100
-----	-----	-----	-----	-----	----	-----	-----

Mittlere Differenzen in mU/ml (n=12 ohne Vp 5):

-0,04 +0,45 +0,28 -0,10 -0,54 +0,37 +0,02

Ergebnisse des Friedman-Tests zum Vergleich aller drei Narkotika zu einer bestimmten Zeit post injektionem. Friedmans Teststatistik T bzw. bei Bindungen T':

	min	3	6	20	30	120
Unverest.Fettsäuren		0,565	0,311	0,043	0,933	
Gesamtcholesterin		0,578		1,348	3,150	
Unverest.Cholesterin		1,319			1,167	
Triglyceride		1,500		1,217	0,913	
LCAT		4,500		7,167 ⁺	4,167	8,167 ⁺

⁺nur diese Werte sind auf dem 5 % Niveau signifikant

Ergebnisse des Wilcoxon Tests für zwei verbundene Stichproben. Angegeben sind die Rangsummen R :

Unverest. Fettsäuren:

	min	0 - 3
Etomidate		26
Epontol		23,5

Gesamtcholesterin:

	min	0 - 3	0 - 10	0 - 120
Etomidate		8,0	17,0	
Epontol			8,5	
Methohexital-Na				13,5

Unverest. Cholesterin:

	min	0 - 3	0 - 30
Etomidate		0,0 ⁺	
Methohexital-Na		10,5 ⁺	4,0 ⁺

Triglyceride:

	min	0 - 3	0 - 10
Epontol		6,0	11,0
Methohexital-Na		11,0	

LCAT:

	min	0 - 3	0 - 20	0 - 120
Epontol		0,0 ⁺	7,0 ⁺	3,0 ⁺

⁺nur diese Werte sind auf dem 5 % Niveau signifikant

VIII. Literaturverzeichnis

1. Allison, S.P., P.J.Tombin, M.J. Chamberlain: Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. - Brit. J. Anaesth. 41 (1969)
2. Antonis, A.J.: Amer. Oil Chemists Soc. 44 (1967) 333
3. Britton, E.R.; Rodriguez, E; Ahumada, Fr.M.; (Universidad Austral de Chile): Beitrag zur Untersuchung über die Wirkung von Propanidid auf die Struktur sowie Ultrastruktur des Lebergewebes der Ratte.
Diss.med., Valdivia (Chile), 1971
4. Cooperman, L.H.: Plasma free fatty acid levels during general anaesthesia and operation in man.
Brit. J. Anaesth. 42 (1970) 131
5. Duncombe, W.G.: Clin. Chim. Acta 9 (1964) 122
6. Eberhagen, D. u. Teutsch : LCAT-Reaktion-Bestimmungsmethode und Normalwerte. Dissertation (noch unveröffentlicht)
7. Gerhard, W., R.Teschke, H.P.Hey, H.Oehmig : Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration der Gesamtlipide.
Z. prakt. Anästh. 5 (1971) 352
8. Gesellschaft für Strahlen-und Umweltforschung m.b.H. München - Institut für Medizinische Datenverarbeitung - ISTAP - Beschreibung und Benutzeranleitung der interaktiven Statistikprogramme.
Mai 1973 ; GSF - Bericht MD 20
9. Gjone, E., K.R. Norum : Familial Serum Cholesterol Ester Deficiency
Acta med. scand. Vol. 183 (1968) 107 - 112
10. Gjone, E.H. Torsvik, K.R. Norum : Familial Plasma Cholesterol Ester Deficiency (A study of the erythrocytes)
Scand. J.clin. Lab. Invest. - Vol. 21 - No. 4 (1968)
327 - 332

11. Glomset, John A. : Physiological Role of Lecithin - Cholesterol Acyltransferase
The American Journal of Clinical Nutrition; Vol 23,
No.8 (1970) 1129 - 1136
12. Blomset, A.J., J.L. Wright : Some properties of a cholesterol esterifying enzyme in human plasma.
Biochim. Biophys. Acta 89 (1964) 266 - 276
13. Horbach L. u. H.J. Jesdinsky : Empfehlung für die Darstellung statistischer Auswertungen in klinischen Veröffentlichungen. - Deutsche Gesellschaft für Medizinische Dokumentation und Statistik (GMDS) 1973
14. Howorth, P.J.N., S.Gibbard and V.Marks :
Clin. Chim. Acta 14 (1966) 69
15. Janssen, P., C.Niemegeers, K.Schellekens and F.Lenaerts:
Etomidate (R 16659) - Arzneimittel-Forschung (Drug Res.)
Jahrgang 21 Nr.8 (1971) 1234
16. Kessler and Lederer : Automation in Analytical Chemistry,
ed, by L.T. Skeggs, New York 165 (1967) 341 - 344
17. Margulis, M.S.; Sondore, A.A.; Rosental, R.L.; Krylov, I.R.
Andrejman, L.A.; Zarinj, L.A. (Laboratorium f.exper.Chirurgie u. Physiologie des medizinischen Instituts in Riga):
Vergleichende Untersuchung des Einflusses von Barbituraten und Epontol an der isolierten Leber unter Bedingungen künstlicher Blutzirkulation (Russ)
Vestn. Khir. 107 (1971) 77 - 80
18. Michaelis, J. : Schwellenwerte des Friedman-Tests
Biometr. Z. 13 (1971) 118 - 129
19. Norum, K.R., S.Børsting, I.Grundt : Familial Lecithin: Cholesterol Acyltransferase Deficiency
Acta med. scand. Vol. 188 (1970) 323 - 326
20. Pütter, J. : Über den fermentativen Abbau des Propanidid
Anaesthesiologie und Wiederbelebung, Springer-Verlag 4
(1965) 61

21. Fütter, J. : Métabolisme et pharmacocinétique du Propomidide. - Symposium place de l'Epontol en anesthésiologie Paris 10 Avril 1970
22. Raz, A., F.A.Kummerow, T.Nishida: Various Factors Affecting Cholesterol Esterification in Plasma Lipoproteins by Lecithin-Cholesterol Acyltransferase Biochim. Biophys. Acta 176 (1969) 591 - 599
23. Roggenkämper, R. u. I.Wilckens : Vergleichende Untersuchungen des Brenzkatechinaminspiegels bei der Anwendung von Methohexital und Thiopental - Anaesthesiologie und Wiederbelebung - Springer-Verlag 57 (1972) 43
24. Rudolph, P;M.Batoschek, H.D.Weishaar, R.Hesse : Das Verhalten des Fettstoffwechsels während Thiopental-Lachgas- und Halothannarkose, sowie Neuroleptanalgesie. Z. prakt. Anästh. 7 (1972) 250 - 262
25. Sachs, L. : Statistische Auswertungsmethoden Heidelberg, 3. Auflage (1971)
26. Siegenthaler, W. : Klinische Pathophysiologie Georg Thieme Verlag (1973) 128 - 168
27. Simon, J.B. and R.Scheig : Serum Cholesterol Esterification in Liver Disease - The New England Journal of Medicine Vol. 283 No.16 (1970) 841 - 846
28. Sunshine, Irving; J.G.Whitwam, Winston W.Fike, B.Finkle and J.Le Beau : Distribution and Excretion of Methohexitone in Man.- Brit.J. Anaesth. 38 (1966) 23
29. Teschke, R.; H.P.Hey; W.Gerhard; H.Oehmig : Der Einfluß von Halothan, Thiopental und Lachgas auf die Plasmakonzentration des Cholesterins.- Z.prakt.Anästh. 5 (1971) 345
30. Teschke, R.; H.Oehmig : Halothan und Fettstoffwechsel. Anästhesist 21 (1972) 171
31. Whitwam, J.G. : The Pharmacology of Brietal Sodium (Methohexitone Sodium) Anaesthesiologie u.Wiederbel. 57 (1972) 2
32. Zak, B.; N.Mors; A.J.Boyle : Analytical Chem. 26 (1954) 776

Am Schluß dieser Arbeit möchte ich Herrn Prof. Dr. med. A. Doenicke sehr herzlich für die Überlassung des Themas, für die Möglichkeit der Durchführung dieser Arbeit in seiner Abteilung sowie für die freundliche Beratung danken.

Frau Dr. med. Ingrid Rux möchte ich für die Hilfe bei den im Zentrallabor der Universitäts Poliklinik durchgeführten Bestimmungen danken.

Besonderen Dank für die bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse gewährte Hilfe und Beratung schulde ich Frau M. Sc. Siegerstetter aus dem Institut für medizinische Datenverarbeitung München.

Lebenslauf

Am 15. I. 1949 wurde ich als 2. von drei Kindern des Angestellten Theodor Kruis und seiner Ehefrau Mathilde, geb. Jäger, Heimleiterin, in Münsing Obby. geboren. Von 1955 - 1960 besuchte ich die Volksschule in Holzhausen am Starnbergersee; von 1960 - 1969 das neusprachliche Gymnasium in Starnberg, an dem ich am 28. Juni 1969 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Nach dem Abitur bewarb ich mich um die Zulassung zum Medizinstudium in München. Nach der Ablehnung studierte ich ein Semester Naturwissenschaft, das später als med. Fachsemester angerechnet wurde. Im Frühjahr 1972 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung an der Universität München.

Am 11. Juni 1975 habe ich die Ärztliche Prüfung an der Universität München abgeschlossen.

Ambach, den 15. Juni 1975

Paul J.

